

DEUTSCHES PATENTAMT



PATENTAMT

AUSLEGESCHRIFT

1242 622

Deutsche Kl.: 12 p - 8/01

Nummer: 1 242 622
 Aktenzeichen: P 34373 IV d/12 p
Anmeldetag: 30. Mai 1964
Auslegetag: 22. Juni 1967

1

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Molekülverbindung von 1-Phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5) mit Cyclohexylsulfaminsäure mit verbessertem Geschmack.

Bekanntlich schmeckt Phenylidimethylpyrazolon selbst sehr bitter und läßt sich daher nicht für die Herstellung von wohlgeschmeckenden Tabletten verwenden. Außerdem hydrolysieren Salze wie z. B. das Salicylat und das Acetylsalicylat, die nicht so bitter wie das Pyrazolon schmecken, rasch, wobei die sich ergebende Salicylsäure ein deutliches Reizgefühl im Hals hervorruft.

Es wurde nun gefunden, daß die neue Molekülverbindung von Phenylidimethylpyrazolon mit Cyclohexylsulfaminsäure einen süßlich-sauren, keineswegs bitteren Geschmack hat und daher dem Bedarf nach einem wohlgeschmeckenden Phenylidimethylpyrazolon nachkommt.

Ferner zeigte sich bei einem Vergleich der analgetischen Wirksamkeit der neuen Molekülverbindung mit jener des Salicylates des Phenylidimethylpyrazolons, wobei die zu prüfenden Substanzen Mäusen in der Form von 0,5%iger wäßriger Methylcellulloselösungen verabreicht wurden, daß die Molekülverbindung des Phenylidimethylpyrazolons mit Cyclohexylsulfaminsäure eine größere Wirksamkeit hat.

Das Verfahren für die Herstellung der Molekülverbindung von Phenylidimethylpyrazolon mit Cyclohexylsulfaminsäure besteht darin, daß man in an sich bekannter Weise äquimolare Mengen von Cyclohexylsulfaminsäure und Phenylidimethylpyrazolon in einem Lösungsmittel umsetzt. Man kann auch so vorgehen, daß man einer Lösung von Phenylidimethylpyrazolon und einem Alkalischmelz von Cyclohexylsulfaminsäure, vorzugsweise dem Natriumsalz, ein Äquivalent einer pharmazeutisch annehmbaren Mineralsäure zusetzt.

Beispiel

40 g Phenylidimethylpyrazolon und 42,5 g cyclohexylsulfaminsaures Natrium werden in 150 ccm

Verfahren zur Herstellung der Molekülverbindung von 1-Phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5) mit Cyclohexylsulfaminsäure

5 Anmelder:
Pfizer G. m. b. H., Karlsruhe-Hagsfeld

10 Als Erfinder benannt:
Dr. rer. nat. Helmut Raaf,
Alfred Wiesenberger, Karlsruhe-Waldstadt

15 2 Wasser gelöst. Nach dem Filtrieren werden der Lösung 42,5 ccm 5 n-HCl zugesetzt. Beim Stehenlassen der Lösung bei 5° C kristallisiert 62,5 g der Molekülverbindung von Phenylidimethylpyrazolon mit 20 Cyclohexylsulfaminsäure aus. Weitere 8 g des Produktes lassen sich aus der Mutterlauge gewinnen. Die Ausbeute beträgt etwa 90%, Schmelzpunkt 124 bis 129° C.

Dieses Produkt wurde auf seine Wirkung als Analgeticum auf folgende Weise untersucht: Mäuse wurden in Gruppen von jeweils zehn Tieren eingeteilt. Die Reaktionszeit auf einen Wärmeriegel wurde dadurch ermittelt, daß man die Mäuse einzeln auf eine auf 55° C erhitzte Platte setzte und die Zeit bis zur Schmerzreaktion maß. Nach der Ermittlung dieser Anfangswerte wurden die Molekülverbindung von Phenylidimethylpyrazolon mit Cyclohexylsulfaminsäure und Phenylidimethylpyrazolon-salicylat, in 0,5%iger wäßriger Methylcellulose suspendiert, mittels eines unelastischen Magenschlauchs verabreicht. Der Kontrollgruppe von zehn Mäusen wurde das gleiche Volumen von 0,5%iger wäßriger Methylcelluloselösung verabreicht. Nach der Verabreichung wurde ein Vergleich der Reaktionszeiten (prozentuale Steigerung gegenüber dem entsprechenden Kontrollwert) durchgeführt, wobei die folgenden Ergebnisse erzielt wurden:

Dosierung 750 mg/kg Körpergewicht	Minuten nach der Verabreichung							
	60	120	180	240	300	360	420	
Molekülverbindung von Phenylidimethylpyrazolon mit Cyclohexylsulfaminsäure ..	43 ± 10	67 ± 13	79 ± 15	71 ± 15	65 ± 11	22 ± 9	25 ± 12	
Phenylidimethylpyrazolon-salicylat	15 ± 5	27 ± 6	37 ± 9	25 ± 8	32 ± 11	12 ± 10	21 ± 4	

Die Molekülverbindung von Phenylidimethylpyrazolon mit Cyclohexylsulfaminsäure zeigte also eine bessere Wirkung als Phenylidimethylpyrazolon-salicylat.

Eine maximale Wirkung wurde nach 3 Stunden mit beiden Substanzen erreicht: Bei der Molekülverbindung von Phenylidimethylpyrazolon mit Cyclohexylsulfaminsäure stieg die Reaktionszeit um 79 Sekunden \pm 15% und beim Phenylidimethylpyrazolonsalicylat um 37 Sekunden \pm 9%. Die Ergebnisse zeigen, daß bis zu einer Zeit von 6 Stunden nach der Verabreichung der Molekülverbindung von Phenylidimethylpyrazolon mit Cyclohexylsulfaminsäure etwa die doppelte Wirksamkeit und sogar bis zur dreifachen Wirksamkeit des Phenylidimethylpyrazolonsalicylats aufweist. Über diesen Vorteil hinaus besitzt, wie beschrieben, die Molekülverbindung von Phenylidimethylpyrazolon mit Cyclohexylsulfaminsäure einen guten Geschmack, so daß die Einnahme keine Schwierigkeiten bereitet.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung der Molekülverbindung von 1-Phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5) mit Cyclohexylsulfaminsäure, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise äquimolare Mengen von 1-Phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5) mit Cyclohexylsulfaminsäure in einem Lösungsmittel umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man an Stelle der Cyclohexylsulfaminsäure ein Alkalischalt davon einsetzt und anschließend 1 Äquivalent einer pharmazeutisch annehmbaren Mineralsäure zusetzt.

In Betracht gezogene Druckschriften:
Britische Patentschrift Nr. 810 537.